

Aus dem genetischen Institut der Universitätskliniken
Marburg/Lahn

Leiter: Prof. Dr. G. G. Wendt

Polysomie X

Eine vergleichende Reihenuntersuchung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

vorgelegt von

Arndt Schlüter
aus Bad Berleburg

Marburg/Lahn 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem genetischen Institut der Universitätskliniken
Marburg/Lahn

Leiter: Prof. Dr. G. G. Wendt

Polysomie X

Eine vergleichende Reihenuntersuchung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

vorgelegt von

Arndt Schlüter

aus Bad Berleburg

Marburg/Lahn 1973

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 23.1.1973

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Humanmedizin

Dekan:	Prof. Dr. med. Oepen
Referent:	Prof. Dr. med. G.G. Wendt
Correferent:	Dr. med. H. Cramer

Meinen Eltern und Heidi

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. SEXCHROMATIN	3
3. EIGENE UNTERSUCHUNG	9
3.1 Methode	9
3.2 Ergebnisse	11
4. LITERATURÜBERSICHT	17
4.1 Körperliche Symptome und Anomaliën	17
4.2 Geistige Minderentwicklung und psychiatrische Symptomatik	23
5. ZUSAMMENFASSUNG	36
6. LITERATURVERZEICHNIS	37

1. E I N L E I T U N G

Unter den Chromosomenerkrankungen des Menschen, die mit einer Vermehrung oder Verminderung X-chromosomal Materials einhergehen, besitzen der XO-Status bei der Frau und die XXY-Konstellation des Mannes klinische Bedeutung. Hier findet sich ein Zuviel und Zuwenig an X-chromosomaler Substanz gekoppelt mit der Häufung sehr spezifischer und allgemeiner Stigmata, die neben Besonderheiten des Phänotyps auch geistige Normalabweichung vorwiegend im Sinne einer allgemeinen Retardierung umfassen und als TURNER-Syndrom bei der Frau und als KLINEFELTER-Syndrom beim Mann bekannt sind.

Eine weitere X-chromosomale Störung ist die Polysomie - meist Trisomie des X-Chromosoms bei der Frau. Nach der Erstbeschreibung eines Falles mit Trisomie-X durch JACOBS et al. (41) 1959 sind über 200 weitere Fälle bekannt geworden. Ein großer Teil davon wurde in gezielten populationsgenetischen Reihenuntersuchungen gefunden, die jedoch mit wenigen Ausnahmen (CLOSE, 15), BAIKIE (4)) nach bestimmten klinischen Merkmalen ausgesieles waren. Die meisten Untersuchungen wurden in Institutionen durchgeführt, in denen Geisteskranke oder Personen mit unterdurchschnittlicher geistiger Begabung zusammengefaßt waren. Das häufigste wiederkehrende Merkmal unter allen bisher bekannt gewordenen Fällen ist daher nicht überraschend auch die verminderte Intelligenz.

Die noch zahlreichen offenen Fragen zu der funktionellen Bedeutung zusätzlichen X-chromosomal Materials in der Entwicklung des Phänotyps berechtigen zu weitergehenden Untersuchungen über Verteilung und Zuordnung der Trisomie-X unter sozialen und medizinischen Gesichtspunkten.

Die vorliegende Arbeit untersucht Häufigkeit und Verteilung des Geschlechtschromatins in den Kernen des Mundschleimhautepithels bei 500 Frauen einer Wochenstation 2 bis 7 Tage post partum und 512 Frauen unterschiedlicher geistiger Behinderung aus dem Patientengut zweier psychiatrischer Anstalten. Bei der Wochenstation handelt es sich um die Station einer gynäkologischen Universitätsklinik mit 35 Betten in einem großen ländlichen Einzugsgebiet. Als Träger der beiden psychiatrischen Krankenhäuser zeichnet der Landeswohlfahrtsverband Hessens. Das Krankengut in diesen beiden Anstalten umfaßt das gesamte Spektrum psychiatrischer Diagnostik, wobei die Zahl der chronischen Fälle mit langfristiger oder infauster Prognose überwog. Eine Auswahl hinsichtlich klinischer psychiatrischer, psychopathologischer oder soziopathischer Diagnostik wurde daher nicht vorgenommen.

Die Suche nach X-chromosomalen Anomalien in größeren Populationen ist nur möglich bei dem Einsatz einer einfachen und an zugänglichem Gewebe durchführbaren Untersuchungstechnik. Die Bestimmung des Geschlechtschromatins in den Kernen des Mundschleimhautepithels ist eine der geübten Methoden.

Den eigenen Untersuchungen vorangestellt sei daher ein Überblick über die Entwicklung und den heutigen Stand der Geschlechtsdiagnostik durch Beobachtung des heterochromatischen X-Chromosoms.

2. SEX CHROMATIN

Die Entdeckung von BARR und BERTRAM 1949 (89) beruht auf dem Nachweis eines feulgenpositiven Chromatinkörperchens in den Zellkernen von Nervenzellen weiblicher Katzen, das bei männlichen Tieren fehlt. Mit dem Nachweis dieses sogenannten BARR'schen Körperchens in Präparaten von Hautbiopsien (108) und anderen Geweben (109) beim Menschen wurde diese Untersuchungsmethode ein Teil der Humangenetik.

DAVIDSON und SMITH entdeckten ein Jahr später 1954 Geschlechtsunterschiede an Blutzellen. Sie sahen bei weiblichen Individuen aller Altersstufen mindestens 6 "drumsticks" in 500 polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten, die im Blut von männlichen Individuen fehlten (95).

1955 konnte die Methode der Geschlechtererkennung beim Menschen erheblich vereinfacht werden. MOORE und BARR (110) zeigten erstmalig auf, daß dazu lediglich eine einfache zellkernmorphologische Untersuchung der Mundschleimhaut notwendig war. Sie beschrieben bei 59 weiblichen Individuen ein plankonvexes Chromatinkörperchen von ca. $0,7 \times 1,2 \mu$ Größe, das der Innenseite der Zellkernmembran eng anlag. Diese Methode erwies sich bald auf Grund ihrer Einfachheit besonders bei Reihenuntersuchungen, die damit in großem Umfang überhaupt erst möglich wurden, als unentbehrlich, um eine Voraussage über die zu erwartende Anzahl von X-Chromosomen zu machen. Somit konnte eine Vorauswahl getroffen werden, bei welchen Probanden eine X-chromosomale numerische Anomalie zu erwarten war. Denn mit der allgemeinen Verfügbarkeit der Technik zur Darstellung menschlicher Chromosomen ließen sich einfache

zahlenmäßige Relationen zwischen Sexchromatinkörperchen und der Anzahl der X-Chromosomen erkennen.

Danach ist das Vorhandensein von einem Chromatinkörperchen an das Vorhandensein von mindestens 2 X-Chromosomen gebunden, während das Fehlen von Sexchromatin jeweils das Vorhandensein von nur einem X-Chromosom voraussetzt (BARR und CARR 1960 (90)). Diese Befunde erwiesen sich als unabhängig von dem zusätzlichen Vorhandensein von Y-Chromosomen. Untersuchungen, die die Herkunft des Sexchromatinkörperchens zum Gegenstand hatten, brachten eine weitere Klärung dieser Frage.

Die frühere Hypothese von BARR, 1956 (88), daß das Sexchromatinkörperchen von den heteropyknotischen Teilen beider X-Chromosomen gebildet werde, mußte verlassen werden, nachdem JACOBS et al. 1959 (41) erstmalig bei einem phänotypisch weiblichen Individuum bei zellkernmorphologischen Untersuchungen an Mundschleimhautabstrichen 71 % BARR'sche Körperchen fand, wobei 57 % der Zellkerne einen und 14 % zwei derartige Chromatinkörperchen enthielten. Zellkulturen von Sternalmark und einer Hautbiopsie ergaben das Vorhandensein von 47 Chromosomen mit einer Trisomie des X-Chromosoms.

OHNO et al. 1961 (112) vermuteten, daß das Chromatinkörperchen in den Körperzellen normaler Frauen nur von einem X-Chromosom gebildet werde. ATKINS et al. (87) konnten 1962 durch autoradiographische Untersuchungen nachweisen, daß das Sexchromatin nur einem, und zwar dem "spät reduplizierendem" der beiden X-Chromosomen entspricht. Während eines der beiden X-Chromosomen seine DNS während des Zellzyklus gleichzeitig mit den übrigen Chromosomen, den sogenannten Autosomen, redupliziert, findet der Reduplikations-

vorgang des anderen X-Chromosoms zeitlich später statt. Das letztere imponiert in der Interphase als Sexchromatinkörperchen.

Gemäß der LYON-Hypothese (103) ist nur ein X-Chromosom in jeder diploiden Körperzelle genetisch aktiv; alle weiteren X-Chromosomen sind inaktiviert, werden positiv heteropyknotisch und damit als Sexchromatinkörperchen bei Anfärbung sichtbar.

Damit ergibt sich, daß die Anzahl der anfärbbaren Chromatinkörperchen in einem Zellkern einer Körperzelle maximal um eins niedriger als die Zahl der X-Chromosomen ist.

Jedoch nicht alle Interphasekerne besitzen ein Sexchromatinkörperchen. Zum Beispiel hat jedes Individuum mit 3 X-Chromosomen Somazellen sowohl mit zwei, einem oder auch keinem Sexchromatinkörperchen. Eine zufriedenstellende Erklärung dieses empirischen Befundes ist bis jetzt noch nicht möglich. Dabei können wir einerseits feststellen, daß die Häufigkeit in Prozent des Auftretens von Sexchromatinkörperchen in Somazellen normaler weiblicher Individuen schon innerhalb einer bestimmten Zellart von Individuum zu Individuum sehr verschieden ist. So schwanken z.B. die Prozentzahlen bei Mundschleimhautabstrichen von normalen weiblichen Personen von 8 % (bei HAMERTON (35)) bis 77 % (bei SUBRAY (123)). HARMS (36) fand bei 647 Hilfsschülerinnen in 11 % bis 50 % der Zellkerne einfache Chromatinkörperchen mit einem Gipfel bei 24 %. Dieser Durchschnittswert wurde auch von anderen Autoren gefunden.

Andererseits liegt dieser Prozentsatz in anderen Geweben zum Teil erheblich höher. Im Amnion und im Chorionbindegewebe haben 80 bis 96 und in Fibroblastenkulturen etwa 90 % der Zellkerne je ein Sexchromatinkörperchen.

Im Übrigen scheint die Häufigkeit des Auftretens von Sexchromatin auch von anderen Bedingungen abhängig zu sein.

MITTWOCH 1967 (107) berichtet über eine Abhängigkeit von der Zellgröße. Messungen hatten ergeben, daß bei menschlichen Zellkulturen in sehr großen Zellkernen seltener BARR'sche Körperchen gesehen wurden, während in sehr kleinen Zellkernen häufig so viele Chromozentren auftraten, daß BARR'sche Körperchen nicht unterschieden werden konnten. Diese erscheinen somit vorwiegend in Zellen mittlerer Größe aufzutreten. Eine Abhängigkeit vom Grad der Kondensation des Zellkerns als Ganzem liegt also nahe, wobei das Sexchromatin schon in Situationen positiv heteropyknotisch wird, in denen das übrige Chromatin noch nicht kondensiert.

SMITH et al. (122) beobachtete 1960, daß neugeborene Mädchen eine niedrigere Frequenz von chromatinpositiven Mundschleimhautzellen haben als ältere Kinder. Ebenfalls geringer scheint die Anzahl bei Postmenopausenfrauen zu sein im Vergleich zu Neugeborenen (MILLER 1968 (105)). Derselbe Autor äußert die Vermutung, daß die Wahrscheinlichkeit, ob ein inaktiviertes X-Chromosom sichtbar wird, mit seiner Abhängigkeit vom Zellzyklus erklärt werden kann. Andere Autoren äußern den Verdacht auf hormonelle Einflüsse. So fand SHETTY 1966 (121) eine verminderte Frequenz des Sexchromatin bei Prednisontherapie. NIELSEN 1968 (60) beschreibt die Abhängigkeit vom Menstruationszyklus. Außerdem berichtet er über eine geringere Frequenz bei schizophrenen Frauen.

Ogleich für gewisse Unterschiede in der Frequenz des Sexchromatinkörperchens methodische und subjektive Auswertungskriterien verantwortlich gemacht werden können,

gibt es gewisse Hinweise dafür, daß noch andere Faktoren dabei eine Rolle spielen, unter welchen Bedingungen ein inaktiviertes X-Chromosom ein Sexchromatinkörperchen bildet. MILLER und Warburton 1968 (105) diskutieren diese Frage ausführlich und kommen zu dem Ergebnis, daß die bisherigen Aussagen und Ergebnisse für ein endgültiges Verständnis nicht ausreichen, obgleich an der Existenz derartiger Faktoren nicht mehr gezweifelt werden kann.

Sexchromatinkörperchen sind frühestens gegen den 12. Tag nach der Ovulation im Trophoblasten und ab 16. bis 18. Tag auch im Embryoblasten zu beobachten. ERBERLE 1967 (96) hält nach den bisherigen Ergebnissen und Befunden für sehr wahrscheinlich, daß für dieses erste Auftreten eine Induktion durch den mütterlichen Organismus erforderlich ist. "Die im Trophoblasten einsetzende Induktion geht sukzessiv auf die Zellen des Embryoblasten über." (ERBERLE 1967 (96)). Nach ERBERLE soll die einmal ausgelöste Heterochromatisierung auch in allen Abkömmlingen einer Zelle zeitlebens beibehalten werden, ohne Rücksicht darauf, ob möglicherweise Zellen planmäßig (Leberparenchym, Bronchialepithel) oder zufällig tetraploid werden. Tetraploide Leberparenchymkerne normaler AAXXXX-Individuen haben also lediglich 2 BARR'sche Körperchen, obgleich die Kerne aus 4 AX-Genomen zusammengesetzt sind. Bei der in einem viel späteren Zeitpunkt stattfindenden Polyploidisierung wird dieser Zustand also lediglich verdoppelt.

Trotz vieler offener Fragen über das Zustandekommen des BARR'schen Körperchens, ist diese Methode der Geschlechts-erkennung in der Zytogenetik unentbehrlich geworden. In der Humangenetik hat sich dabei neben der Untersuchung an Haarwurzelzellen (SCHMID, W. (1967) (120))

die einfache Untersuchung von Mundschleimhautzellen durchgesetzt. Bei Reihenuntersuchungen zur Feststellung X-chromosomaler numerischer Abberationen ermöglicht sie die von der Norm abweichenden und damit auf Chromosomenabberationen verdächtigen Fälle aus der großen Zahl der unauffälligen zu isolieren und nur diese einer gezielten Chromosomenanalyse zuzuführen.

3. E I G E N E U N T E R S U C H U N G

3.1 Methode:

Wangenschleimhaut wurde mittels eines Metallspatels mit leichtem Druck abgeschabt, auf nummerierten Objektträgern ausgestrichen und unverzüglich in 90%-igem Alkohol mindestens 60 Minuten fixiert.

Anschließend wurde nach folgender Vorschrift eine Färbung mit Kresylechtviolett durchgeführt:

- 1.) 1 Min. Celloidin (0,5 % gelöst in Äther - Alkohol 1 : 1)
- 2.) 5 Min. 70 % Alkohol
- 3.) Spülen mit Aqua dest.
- 4.) 5 Min. in 1n HCl bei 56° C
- 5.) Spülen mit Aqua dest.
- 6.) Färben mit 2%-igem Kresylechtviolett
(4 - 8 Min.)
- 7.) Differenzieren in folgender Reihenfolge in:
(Kurzzeitiges Eintauchen und Schwenken)
zunächst 70%-igem Alkohol, dann in 96%-igem Alkohol,
dann in 100%-igem Alkohol und schließlich in
einer Lösung aus Xylol und 96%-igem Alkohol
im Mischungsverhältnis 1 : 1.
- 8.) mindestens 20 Min. in Xylol
- 9.) Einbetten in Eukitt.

Die fertigen Präparate wurden mit Ölimmersion bei 1250-facher Vergrößerung durchgesehen. Von jedem Präparat wurden mindestens 50 bis 100 gut ausgebreitete nicht pyknotische Zellkerne nach Vorkommen und Anzahl von BARR'schen Chromatin beurteilt. Dabei wurden Zellkerne,

bei denen eine eindeutige Aussage darüber nicht möglich war, was insbesondere für Zellkerne mit mehreren Chromozentren zutrifft, nicht berücksichtigt. Mißlungene Präparate (pyknotisches Kernmaterial, Überlagerung mit Schleim und Nahrungsresten, Überfärbung) von Patientinnen aus den psychiatrischen Anstalten wurden wiederholt. Bei Patientinnen aus der Frauenklinik war dies nicht immer möglich, da diese häufig schon entlassen waren.

Als chromatinpositiv wurden Zellkerne bezeichnet, die ein homogen gefärbtes, plankonvexes, etwa 1 μ großes Körperchen an der Innenseite der Zellkernmembran aufwiesen. Hantelförmig imponierende wurden als ein Sexchromatinkörperchen gewertet.

Doppel chromatinpositiv waren solche, die zwei BARR'sche Körperchen in einem Zellkern aufwiesen. Fragliche Befunde eines zweiten BARR'schen Körperchen, wobei angefärbte Bakterien manchmal ein Sexchromatinkörperchen vortäuschen konnten, wurden dadurch identifiziert, daß die fraglichen Strukturen in anderen Einstellebenen des Mikroskops gewöhnlich den Rand des Zellkerns überlappen. Meistens blieben es auch Einzelbefunde, nachdem weitere 200 Zellkerne gemustert wurden. In 8 Fällen wurden je 2 Abstriche wiederholt, in denen sich der verdächtige Befund als negativ herausstellte.

Der zunächst aus der Sexchromatin-Bestimmung vermutete Befund einer Trisomie X in einem der Fälle wurde durch die Karyotypisierung am Metaphasebild kultivierter peripherer Lymphozyten bestätigt.

Wir verwendeten, ausgehend von Venenblut eine Mikrokultur, die in den wesentlichen Zügen der von PFEIFFER (114) S. 11 ff. angegebenen Standardkultur für Vollblut ent-

spricht. Die Präparation erfolgte nach der "air dry"-Technik (114, S. 56f.). Färbung in saurem Orcein (114, S. 61f.).

Zur Untersuchung wurden Metaphasen mit gut ausgebreiteten Chromosomen ohne Überlagerung ausgesucht. Die lichtmikroskopische Untersuchung und Auszählung erfolgte mit einem ZEISS - Phasenkontrastmikroskop mit Öl-immersion bei 1000-facher Vergrößerung.

3.2 Ergebnisse:

Insgesamt 1012 erwachsene geschlechtsreife Frauen (500 Wöchnerinnen und 512 Patientinnen aus psychiatrischen Anstalten) wurden hinsichtlich ihres Kerngeschlechts untersucht. Dabei wurde mindestens je ein Mundschleimhautabstrich auf BARR'sche Körperchen untersucht.

Sämtliche Präparate der Frauen aus den psychiatrischen Anstalten hatten in 11 bis 54 Prozent ihrer Zellkerne einfache Chromatinkörperchen mit einem Häufigkeitsgipfel bei 25,2 %. Der Phänotypus stimmte mit dem Kerngeschlecht überein, sie wurden daher als normal weiblich angesehen. Bei 6 Präparaten wurden in 1 bis 2 Prozent fraglich doppelt chromatinpositive Zellkerne gefunden. In allen Fällen ergab jedoch die Kontrolle eine normale Zahl einfacher Chromatinkörperchen.

Die zellkernmorphologische Untersuchung der 500 Wöchnerinnen ergab, daß 499 ebenfalls einfach chromatinpositiv waren, und zwar in 10 bis 49 Prozent der untersuchten Zellkerne. Hier lag der Häufigkeitsgipfel bei 27,2 %. Der Unterschied der Durchschnittswerte könnte erklärt sein mit der besseren Qualität der Abstriche, die aus der Frauenklinik stammten, denen meist eine

Mundspülung vorwegging. Andererseits könnte sich darin jedoch auch die besondere hormonelle Situation der Wöchnerinnen spiegeln, die ja im Fall der menstruellen Verschiebung einige Hinweise für einen solchen Zusammenhang bietet.

Bei einer Patientin aus der Frauenklinik fanden sich jedoch in 77 Prozent einfache chromatinpositive Zellkerne, 14 Prozent waren doppelt chromatinpositiv. Dieser Fall wurde karyotypisch und im Hinblick auf die klinische Symptomatik untersucht.

Fall:

1.) Klinisches Bild:

Es handelt sich um eine im Jahre 1949 geborene Frau von 172 cm Größe und 116 Pfund Gewicht.

Die Familienanamnese ist bis auf einen Altersdiabetes der Mutter unauffällig.

Menarche mit 12 J., Zyklus 22 - 23 / 4 regelmäßig. Sie ist eine I. para. Das Kind, es wurde ebenfalls cytogenetisch untersucht, ist normal weiblich, reif und lebensfrisch.

Kinderkrankheiten: Pertussis, Masern, Mumps.

Seit Kindheit ist eine Belastungsdyspnoe und -zyanose bekannt.

Bei der klinisch internistischen Untersuchung wurde auf Grund des Auskultationsbefundes der dringende Verdacht eines Septumdefektes erhoben. Der übrige Befund war unauffällig.

Weitere Untersuchungen scheiterten an der Weigerung der Patientin zu Mitarbeit.

2.) Soziale Anamnese:

Nach Angaben der Eltern, einer hessischen Kleinbauernfamilie, kam die Patientin 3 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin zur Welt. Sie entwickelte

sich jedoch zunächst ganz normal und lernte im Alter von 1 1/4 bis 1 1/2 Jahren laufen. Sie soll lediglich schon als Kleinkind sehr ruhig und zurückhaltend gewesen sein. Auf Anraten des Schularztes wurde sie ein Jahr später als üblich, im Alter von 7 Jahren eingeschult. Von da ab sei die Entwicklung jedoch ganz normal verlaufen. Sie war eine mittelmäßige Schülerin, absolvierte die Grundschule jedoch mit Erfolg, ohne Wiederholung einer Klasse.

Ihren Eltern fiel lediglich auf, daß sie im Vergleich zu anderen Kindern des Dorfes in ihrem Alter nie so robust war. Sie war eher sensibel und litt ausgesprochen leicht unter Heimweh. Da sie sich gern mit Kindern beschäftigte, sollte sie auf eigenen Wunsch Kindergärtnerin werden. Sie verzichtete jedoch auf diesen Plan, als eine Ausbildung in der Nähe des Elternhauses nicht möglich war. So ließ sie sich in einem Firmenbüro zur Bürokraft ausbilden. Als das Büro in eine entferntere Stadt verlegt werden sollte, wechselte sie die Stellung, um in der Nähe der Eltern bleiben zu können. Schließlich heiratete sie einen Bauschlosser aus einem Nachbardorf.

Cytogenetik:

a) Sexchromatin

Die Zellkerne der Mundschleimhaut dieser Patientin waren in 91 % chromatinpositiv, davon waren 77 % einfach und 14 % doppelt chromatinpositiv.



Abb. 1 : Mundschleimhautepithelkern mit
einem Sexchromatin

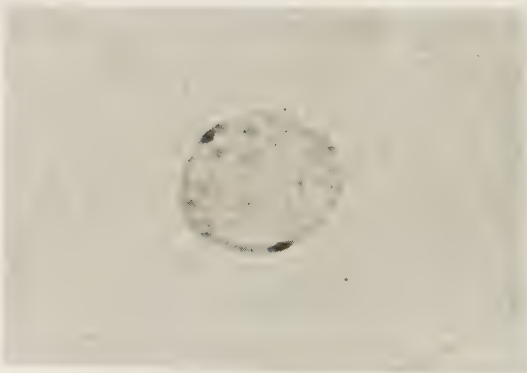


Abb. 2 : Mundschleimhautepithelkern mit
zwei Sexchromatin



Abb. 3 : Karyotyp XXX des beschriebenen Falles
von Trisomie X

Die Zahl von 77 % einfach chromatinpositiver Zellkerne ist im Vergleich zur Durchschnittszahl der bei Wöchnerinnen gefundenen Zahl einfach chromatinpositiver Zellkerne von 27,2 % ungewöhnlich hoch.

Nach empirisch gefundenen Zahlen liegen bei Frauen mit Trisomie X auch die Zahlen der einfach chromatinpositiven Zellkerne weit über dem Durchschnitt der bei normal weiblichen Personen gefundenen Zahlen, im allgemeinen über 60 %. (HARMS 1967 (36))

Die Zahl der doppelt chromatinpositiven Zellkerne der Mundschleimhaut wurde bei dieser Patientin mit 14 % gefunden. Nach einer bei HARMS aufgestellten Tabelle liegt diese Zahl im Mittel der üblicherweise bei Trisomie X gefundenen Zahl doppelt chromatinpositiver Mundschleimhautzellkerne.

Diese Befunde veranlaßten zu weiteren cytogenetischen Untersuchungen.

- b) 28 Mitosen aus der Kultur PHA-stimulierter Lymphozyten wurden nach Zahl und Struktur der Chromosomen untersucht.

Es fand sich der Karyotyp 47,XXX ohne Anhalt für Polymyxie oder Strukturbesonderheiten der Einzelchromosomen.

Die geplante autoradiographische Darstellung der spät reduplizierenden X-Chromosomen scheiterte an der Weigerung der Patientin zur Mitarbeit.

4. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

In dieser Übersicht wird über 207 in der Literatur erwähnte Fälle einer Polysomie des X-Chromosoms (einschließlich der Mosaikfälle, ausschließlich der Fälle, in denen eine XO-Linie vorkommt) berichtet und ihre Daten und Angaben zur Auswertung verwendet. (Lit. 1 - 84) 22 weitere Fälle, auf die in diesen Arbeiten hingewiesen wird, von denen aber eine Beschaffung der Literatur aus verschiedenen Gründen nicht möglich war, konnten auf Grund der fehlenden genauen Angaben nicht berücksichtigt werden.

In erster Linie soll bei der Auswertung der Frage nachgegangen werden, ob sich aus dem vorliegenden Material ein "Syndrom" im klinischen Sinne herauskristallisieren läßt oder nicht. Dabei findet die Frage nach dem Stellenwert der bisher beschriebenen Symptomatik besondere Berücksichtigung.

4.1 Körperliche Symptome und Anomalien

Der Versuch, aus den 207 Fällen durch reine tabellarische Aufstellung der klinischen Symptomatik, Befunde von pathognomischem Charakter zu finden, stößt auf erhebliche Schwierigkeiten.

Bei Durchsicht der Arbeiten wird sehr bald klar, daß im weitaus überwiegenden Teil eine Vorauswahl bei den untersuchten Probanden nach bestimmten klinischen Merkmalen vorgenommen wurde:

- 1.) Durch die Tatsache, daß insbesondere der erste bei JACOBS 1959 (41) beschriebene Fall leichte gynäkologische Auffälligkeiten zeigte, wurde die Aufmerksamkeit der Autoren anfänglich in die-

se Richtung gelenkt. So wurden 11 Fälle mit einer Trisomie X bei Untersuchungen gefunden, die in dieser Richtung zielten (18/25/26/32/42/48/81). Bemerkenswert ist hier z.B., daß bei diesen Frauen eine psychiatrische Untersuchung meistens noch nicht vorgenommen wurde, obwohl gerade Befunde auf diesem Gebiet bei späteren Autoren einen breiten Raum einnehmen und häufig diskutiert werden. Außerdem achteten auch spätere Autoren besonders auf gynäkologische Symptomatik und teilen detailliert Befunde über Menstruationsstörungen und Ausprägung der Sekundärbehaarung mit.

- 2.) Bei einer weiteren Gruppe (22 Fälle) ist der Literatur zu entnehmen, daß sie auf Grund anderer auffälliger klinischer Symptomatik einer genetischen Untersuchung zugeführt wurde (17/21/22/24/31/33/34/46/49/62/64/65/68/69/77/80/83).

Dabei lenkte die vorgefundene Symptomatik den Verdacht wohl zunächst auf das Vorliegen abortiver genetisch bedingter Anomalien, wie sie insbesondere bei den Trisomien autosomaler Chromosomen (DOWN-, EDWARD's- und PATEAU's-Syndrom) gefunden werden.

7 Autoren berichten beispielsweise über "mongoloide Züge" ihrer Fälle (22/33/46/49/62/68/69).

DE CARLI (22) spricht sogar von einem "Paramongolismus". KOHN (47) beschreibt ein Mädchen, bei dem zunächst die Diagnose TURNER-Syndrom gestellt worden war. Andere Fälle wurden auf Grund ihrer vielfältigen Symptomatik genetisch untersucht. Doppeltrisomien fanden sich in einer Reihe von Fällen:

Trisomie 18,XXX Karyotyp, 4 Fälle
(34/64/77/80)

Trisomie 21,XXX Karyotyp, 2 Fälle
(21/62)

1 Fall bei BARR (5) (Trisomie 21 + XXX) wurde im Rahmen einer Reihenuntersuchung in einer Nervenheilanstalt gefunden.

Zusammenfassend kann man die Entdeckung dieser Fälle wohl als Zufallsfunde hinsichtlich der Trisomie X bezeichnen, aber bezüglich ihrer Symptomatik sind sie ausgewählt.

3. Das dürfte auch für eine dritte Gruppe von Fällen zutreffen, bei denen zwar die Autoren keine Angaben darüber machen, unter welchen Bedingungen die aufgeführten Fälle gefunden wurden, oder was die Gründe dafür waren, eine genetische Untersuchung vornehmen zu lassen (8 Fälle - 11/41/50/51/56/71/72/79), jedoch lassen die meist multiplen angeborenen Malformationen den Verdacht zu, daß hier im Rahmen ätiologischer Diagnostik unter anderem auch eine genetische Untersuchung vorgenommen wurde.
4. 10 Fälle wurden bei Familienuntersuchungen gefunden als Familienmitglieder von Patienten, die den Hinweis auf mögliche erbbiologische Schäden in der Familie gegeben hatten (6/7/23/28/67/68/82). 4 Fälle davon waren Mütter von Kindern mit KLINEFELTER-Syndrom (Über einen weiteren derartigen Fall berichten LASZLO et al. (48)). In 3 Fällen fand sich bei Mutter, Tochter und Enkeltochter jeweils die gleiche Chromosomenkonstellation XXX/XXXX.
5. 26 Fälle sind das Ergebnis von Reihenuntersuchungen bei Neugeborenen (8/16/52/57/58/73/76). Auf weitere Fälle, die bei solchen Untersuchungen gefunden wurden, weist BARR (5) hin.

6. In der weitaus überwiegenden Zahl wurde jedoch nach Merkmalen ausgelesen, die man unter dem Oberbegriff "Geisteskrankheit" zusammenfassen kann. Knapp 2/3 aller Fälle wurden in Reihenuntersuchungen gefunden, die an Frauen durchgeführt wurden, die in entsprechenden Institutionen untergebracht oder zusammengefaßt waren.
7. Lediglich 4 Fälle wurden bei Reihenuntersuchungen in Populationen Erwachsener gefunden, die nicht nach klinischen Merkmalen ausgelesen waren (4/15).

Aus dieser Übersicht wird deutlich, daß eine einfache tabellarische Zusammenfassung der klinischen Symptomatik mit Sicherheit zu Ergebnissen führen muß, die genauerer Untersuchung nicht standhalten können.

Eines läßt sich allerdings jetzt schon sagen:

Schwerere Defekte und Maldeformationen dürften wohl nur selten zu erwarten sein, denn die Fälle, die solche körperlichen Anomalien schwerwiegender Art aufweisen, finden sich fast ausschließlich in den Gruppen unter Ziffer 2.) und 3.). BARR, der in seiner Veröffentlichung 1969 (5) eine Aufstellung von 14 Fällen mit schwereren Defekten macht, kommt auf Grund der Vielfältigkeit der Symptomatik ebenfalls zu dem Schluß, daß keines der Symptome pathognomische Aussagekraft haben dürfte. So dürfte der bei unserer Patientin gefundene, wahrscheinlich angeborene Herzfehler ein Zufallsbefund sein. Denn obwohl GAUTIER (29) unter 500 Probanden einer entsprechenden Population mit angeborenen Herzfehlern 3 Fälle mit einer Trisomie des X-Chromosoms fand, konnte diese außerordentlich hohe Zahl von anderen Autoren nicht bestätigt werden (30/86/119).

Allerdings auch ein einfacher tabellarischer Katalog geringfügiger beschriebener körperlicher Anomalien und Symptome muß unbefriedigend bleiben. Zwar wird bei der Durchsicht eine auffallende Häufung bestimmter Symptome deutlich, kurzer Hals, niedriger Haaransatz, kleinere Anomalien des äußeren Ohres, hoher Gaumen, Klinodaktylie und andere Anomalien der Finger sowie Hypertelorismus. Aber auch hier ist zu bemerken, daß das Schwergewicht von den Fällen bestimmt ist, bei denen klinische Merkmale gravierender Natur ohnehin vorhanden waren (Ziffer 2. und 3.)

Erschwerend tritt bei dem Bemühen, Akzente zu setzen hinzu, daß die Zielrichtung der Untersuchung bei den einzelnen Autoren sehr verschieden ist. So wurden anfangs wohl deutlichere Auswirkungen in der Folge einer X-chromosomalen Polysomie erwartet. Dabei scheint auf subtilere Symptomatik nicht geachtet worden zu sein. FRASER 1960 (27) sagt z.B.: "these 4 cases present no very striking clinical features." Später bildeten sich bestimmte Schwerpunkte der Untersuchungen. So beschäftigt sich ein großer Teil der Autoren fast ausschließlich mit den hirnorganischen Leistungen oder gynäkologischen Auffälligkeiten ihrer Fälle. Es ist dabei aus dem Text meist nicht ersichtlich, ob auf Nachbarsymptome geachtet wurde, oder ob auch kleinere Anomalien nicht zu finden waren.

Um dennoch zu Ergebnissen zu kommen, die größeren Aussagewert besitzen, muß eine weitere Aufschlüsselung der vorliegenden Arbeiten versucht werden. Bei einer Zusammenstellung der Fälle, die bei Reihenuntersuchungen gefunden wurden, keiner weiteren Auslese unterworfen waren, als bezüglich ihres Geisteszustandes und bei denen auf die klinische

Symptomatik näher eingegangen wird (Frauen, die primär auf Grund gynäkologischer Auffälligkeiten untersucht wurden, bleiben hier ebenfalls unberücksichtigt) ergibt sich folgendes Bild:

mongoloide Handfläche	1
Anomalie des Kleinfingers	8
Anomalie and. Finger	7
Arachnoidaktylie	1
DUPUYTREN'sche Kontraktur	1
Zahnstellungsanomalien	2
tiefgefurchte Zunge	2
geringfügige Anomalien	
des äußeren Ohres	1
kleiner Unterkiefer	1
Hypertelorismus	2
Gesichtsasymmetrie	1
Kurzsichtigkeit	2
Weitsichtigkeit	1
hoher Gaumen	5
Gaumenspalte	3
kurzer Hals	2
kleine Hände	2
kleine Füße	2
Klumpfuß	1
Strabismus	1
Brachycephalie	2
Rundrücken	2
genu valgum	1
Trichterbrust	1
Skoliose	2
Hochwuchs	2
Minderwuchs	1

In der vielfältigen Symptomatik finden sich lediglich Gipfel bei Anomalien des Gaumens und der Finger, obwohl unter Berücksichtigung der geringen Zahl der Fälle der Aussagewert wiederum fraglich bleiben muß.

BARR erwähnt in seiner ausführlichen Studie aus dem Jahre 1969 (5), daß in seinem Labor 16 Jahre Sex-chromatinuntersuchungen und 9 Jahre lang Chromosomenanalysen an Personen durchgeführt wurden, die für eine sexchromosomale Anomalie verdächtig waren. Kein Fall mit Triple'X Status wurde beobachtet. Leider wird in der Studie nicht angegeben, welche Symptomatik als verdächtig galt, und wieviele Personen auf diese Weise getestet wurden.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß definitive Aussagen in Bezug auf die körperliche Symptomatik bei dem vorliegenden Material nicht gemacht werden können. Der größte Teil der beschriebenen vielfältigen Symptomatik hat wahrscheinlich keine ursächlichen Beziehungen zu der X-chromosomalen Aberration. Ob jedoch evtl. eine größere Neigung zur Entwicklung von körperlichen Defekten besteht, wie von einigen Autoren als Frage angeschnitten wird, wird noch beantwortet werden müssen.

4.2 Geistige Minderentwicklung und psychiatrische Symptomatik

Rechnet man zu den Fällen, die in Institutionen für Geisteskranke gefunden wurden, jene hinzu, die bezüglich des Verdachts auf autosomale Trisomien gefunden wurden, ist es nicht überraschend, daß weit aus am häufigsten das Symptom "mental retarded" oder "mental ill" wiederkehrt. Obwohl ein großer

Teil der Autoren darauf hinweist, daß aus dem bisher vorliegenden Material auf Grund der nicht auslesefreien Untersuchungen noch keine definitiven Schlußfolgerungen gezogen werden können, wird nicht selten der Verdacht geäußert, daß die Trisomie des X-Chromosoms mit Neigung zu gynäkologischen und psychiatrischen Störungen verbunden sei. Diese Vermutung ist auch in einen großen Teil der medizinischen Lehrbücher eingegangen. DAPUNT et al. 1968 (18) spricht von "Gonosomaler Trisomie mit fakultativer geistiger und sexueller Minderentwicklung". Diese Schlußfolgerungen können nach einer Aufschlüsselung, wie sie oben gemacht wurde, zumindest nicht zwingend sein. Allerdings fehlt in der Literatur bisher auch das Material für den schlüssigen Gegenbeweis.

Auch eine Untersuchung der Gruppe "Neugeborene" kann dabei nicht weiterhelfen. Denn, obwohl nur in einem Fall bei STEWART (73) über geringfügige Symptomatik berichtet wird (bilateraler praeauriculärer Sinus, Klinodaktylie beider Kleinfinger), während 25 weitere Fälle als ohne Anomalien oder "apparently normal" geschildert werden (8/16/52/54/57/58/73/76/91/111/123/124), ist selbstverständlich eine Beurteilung hinsichtlich psychischer Auffälligkeit, geistiger Minderbegabung oder auch gynäkologischer Symptomatik, die vorwiegend Zyklusstörungen und Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale betrifft, nicht möglich.

So konzentriert sich die Untersuchung der Frage nach der geistigen Minderentwicklung bei Trisomie X zunächst auf die Arbeiten, die Untersuchungen in der sogenannten Normalbevölkerung machten. Als Ausgangspunkt stellt sich zunächst die Frage nach der Häufigkeit.

Häufigkeit der Fälle mit Trisomie X
unter nicht ausgewählten Testpersonen

Autor	Anzahl d. Testpers.	Anzahl d. Triple-X	Population
BAIKIE et al. (4) 1966	3765	2	allg. Krankenhaus
CLOSE (15) 1963	900	2	Allg. Bevölkerung bei Krebsvorsorgeunters.
BAIKIE (4)	888	0	Allg. Bevolk. einer Kleinstadt bei allg. Gesundheitsunters.
KAPLAN (44) 1967	346	0	"Freiwillige"
COURT-BROWN et al. (93) 1965	231	0	freie Auswahl aus med. Allg.-Praxen
LUBS et al. (102) 1968	1000	0	Wöchnerinnen
SANDERSON et al. (118) 1961	50	0	Studentinnen
eigene Untersuchungen	500	1	Wöchnerinnen
	7680	5	

Häufigkeit 1 : 1536 oder 0,65 pro Tausend

Betrachtet man zunächst die Symptomatik der 5 Fälle, so wird außer den Einweisungsdiagnosen bei BAIKIE (Subluxation des Ellbogens, bilateraler Katarakt (ein weiterer Fall wurde auf einer kleinen psychiatrischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses gefunden und kann hier nicht berücksichtigt werden) über keine weiteren Auffälligkeiten berichtet. Die Fälle von CLOSE hatten einen durchschnittlichen IQ, es fehlte jede weitere Symptomatik- Schließlich muß hier der eigene Fall erwähnt werden mit einem angeborenen Herzfehler.

Einige Überlegungen nun, die an Hand einer ähnlichen Untersuchung von SCHULZ und HIENZ 1969 (70) über das KLINEFELTER-Syndrom angestellt wurden, führen zu einem interessanten Ergebnis. In 3 tabellarischen Zusammenfassungen von BARR 1969 (5) über die Häufigkeit des Triple-X-Syndroms wurden folgende Zahlen ermittelt:

- 1.) Nicht ausgelesene Neugeborene
28 Fälle unter 50221 untersuchten Probanden,
was einer Häufigkeit von 1 : 1794 oder 0,56
pro Tausend entspricht.
- 2.) Frauen in Institutionen für geistig unterentwickelte Personen (einschließlich Hilfsschülerinnen) 70 Fälle unter 16352 Testpersonen, entsprechend 1 : 232 oder 4,3 pro Tausend.
- 3.) Frauen in Institutionen für Personen mit psychischen Auffälligkeiten,
29 Fälle unter 10732 Testpersonen, entsprechend
1 : 370 oder 2,7 pro Tausend.

Die Unterscheidung zwischen den unter Ziffer 2.) und 3.) aufgeführten Personen wurde dadurch möglich, daß die Mehrzahl der Oligophrenen in den angelsächsischen Ländern in separaten Anstalten untergebracht ist.

Faßt man diese beiden Gruppen unter dem Oberbegriff "Hospitalisierte Geisteskranke" zusammen und rechnet zu diesen die Hilfsschülerinnen hinzu, ergibt sich eine Häufigkeit von

99 Fällen unter 24084 Testpersonen, entsprechend
1 : 244 oder 4,1 pro Tausend.

Ein Vergleich der Zahlen zeigt zunächst, daß entweder die 0,65 pro Tausend der Normalbevölkerung

(s. Tab. 1) zu hoch oder die 0,56 pro Tausend der neugeborenen Mädchen zu niedrig sind. Denn aus 0,56 pro Tausend Neugeborener können nur schwerlich 0,65 pro Tausend der Erwachsenenbevölkerung werden, es sei denn, ihre Lebenserwartung sei größer, was absolut unwahrscheinlich ist. Diese Zahlen bedürfen also weiterer Überprüfung.

Sie genügen jedoch für einen Vergleich mit den Zahlen der hospitalisierten Geisteskranken. Dabei scheint das Risiko eines neugeborenen Triple-X-Mädchens, irgendwann einmal in eine psychiatrische Klinik eingeliefert zu werden, im ersten Augenblick sehr hoch. Es drückt sich im Verhältnis der beiden Zahlen aus: 4,1 : 0,65. Die Frequenz der Triple-X-Fälle ist also in psychiatrischen Anstalten 7 mal höher. Weil aber die absoluten Zahlen der verglichenen Populationen dabei unberücksichtigt bleiben, täuschen diese Zahlen etwas und verschleiern vor allem die Tatsache, daß die weitaus überwiegende Zahl aller Fälle mit Triple-X-Syndrom wahrscheinlich eben nicht in psychiatrischen Anstalten zu finden ist, sondern in der Normalbevölkerung. Eine theoretische Überlegung soll dies verdeutlichen.

Nimmt man an, daß der größte Teil der Fälle mit Triple-X-Syndrom in Hilfsschulen oder Nervenheilanstalten kommt, müßten die 0,56 pro Tausend der Neugeborenen den 4,1 pro Tausend der in den Anstalten gefundenen Fälle entsprechen. Das würde bedeuten, daß 0,56 von tausend Frauen der Gesamtbevölkerung allein wegen einer Trisomie X in Nervenheilanstalten eingeliefert werden würden, diese 0,56 von Tausend dann aber nur 4,1 von Tausend der Gesamtpopulation in Nervenheilanstalten ausmachen würden. Das aber würde heißen, daß von 1 Million Frauen allein 150 000 in Nervenheilanstalten einsitzen müßten.

Zwei Möglichkeiten der Erklärung dieses Widerspruchs bieten sich an.

- 1.) Überzählige X-Chromosomen werden fast gänzlich inaktiviert und ihre Störungen sind so gering, daß sie im Allgemeinen für ihre Trägerin keinen Anlaß darstellen, den Arzt aufzusuchen, ebensowenig wie dieser dadurch erinnert werden könnte, an das Vorliegen eines genetischen Defektes zu denken.
- 2.) Andere Faktoren spielen eine zusätzliche Rolle. Dabei könnte das überzählige X-Chromosom als Dispositionsfaktor wirken, der seine Trägerinnen empfindlicher oder empfänglicher als normale Individuen zur Entwicklung von klinischen Defekten macht.

Da an einer Neigung zu psychischen Fehlentwicklungen in Anbetracht der 7-fach höheren Frequenz von Triple-X-Frauen unter hospitalisierten Geisteskranken eigentlich kein Zweifel bestehen kann, würde dies im ersten Fall bedeuten, daß die durchschnittliche Intelligenz von Triple-X-Frauen ganz allgemein niedriger als in der Normalbevölkerung liegt. Repräsentative Untersuchungen zu dieser Frage sind bisher nicht gemacht worden. Eine Durchsicht der wenigen bisher in der Normalbevölkerung gefundenen Fälle würde dem allerdings eher widersprechen. Denn im Allgemeinen werden sie als "mentally normal" und von durchschnittlicher Intelligenz berichtet. Eine Frau jedoch, die ROSENKRANZ (68) im Rahmen einer Familienuntersuchung fand, wird als "hochintelligent" bezeichnet und war "cum laude" graduiert (in diesem Fall war zunächst die Tochter wegen "mongoloider Lüge" aufgefallen. Sie hatte den gleichen

Karyotyp XX/XXX wie die Mutter und befand sich im Alter von 11 Jahren in der 4. Volksschulklasse). Eine 54-jährige Patientin von DAPUNT et al. (18), die als Saisonhelferin im Gaststättengewerbe tätig war, hatte zwar einen IQ von 64 (WAIS), doch ist - was aus dem Text nicht unmittelbar hervorgeht - anzunehmen, daß sie wegen der Kombination sexueller und geistiger Minderentwicklung für eine chromosomale Untersuchung ausgewählt wurde.

Sollte These 2) richtig sein, stellt sich die Frage nach den Bedingungen, unter denen eine Fehlentwicklung ausgelöst wird und in welcher Richtung sie einsetzt.

Bei einer Untersuchung der Psychopathologie der Triple-X-Fälle zeigt sich, daß die psychiatrischen Diagnosen das gesamte Spektrum dieser Diagnostik überhaupt umfassen. Die Vielfältigkeit der Beurteilungen ist außerordentlich groß und kontrastreich. Das Spektrum reicht von "zugeneigt, zutraulich, freundlich" bis "aggressiv, erethisch, feindlich". Man findet sowohl Ruhelosigkeit und Agitiertheit bis zum Koller, als auch Adynamie und Apathie. Einige Patienten werden als "haltlos und triebhaft" andere als "schüchtern und zurückhaltend" bezeichnet. Es wird sowohl über lebhafte und kontaktfreudige Patientinnen, als auch von ängstlichen und unsicheren Charakteren berichtet.

Auffälligerweise werden bemerkenswert viele Frauen mit der Diagnose Schizophrenie als von relativ hohem Intelligenzgrad berichtet (100).

Insgesamt kann festgehalten werden, daß aus einer Zusammenstellung der psychiatrischen Beurteilungen keine einheitliche Richtung psychopathologischer

Fehlentwicklung erkennbar wird. Zwar wird der Terminus "Neigung zu Promiskuität" häufiger aufgeführt, in dessen Anwendung gehen jedoch im Allgemeinen subjektive Faktoren mit ein. Dies Ergebnis wird in einer Arbeit von KIDD et al. (100) bestätigt. Auch hier unterschied sich in einer vergleichenden Untersuchung die psychiatrische Symptomatik bei 11 Triple-X-Frauen nicht auffällig von der anderer internierter Frauen. In derselben Arbeit wird jedoch berichtet, daß bei der Gegenüberstellung einer sorgfältig ausgewählten Kontrollgruppe auffiel, daß bei den Triple-X-Frauen die gesellschaftlichen Bindungen und zwischenmenschlichen Kontakte weit stärker gestört waren. In höherem Prozentsatz wurde bei ihnen Sprachverarmung und Verlust der Phantasiefähigkeit, zugleich mit einer Zunahme von Bezugs- und Verfolgungsideen festgestellt. Dieses Ergebnis lenkt die Aufmerksamkeit auf den Umstand, daß Triple-X-Frauen im Allgemeinen nicht von Geburt an "auffällig" sind.

Leider gehen nur wenige Autoren auf die Vorgeschichte ihrer Fälle ein. Erschwerend kommt hinzu, daß anamnестische Erhebungen bei Patienten aus Nervenheilanstalten naturgemäß schwierig sind. In den meisten Arbeiten wird sie vielleicht deshalb nicht erwähnt.

Dennoch soll an Hand des vorliegenden Materials der Frage nachgegangen werden, wann und unter welchen Umständen die Patientinnen "auffällig" wurden.

Zu dieser Frage wurden 12 Arbeiten ausgewählt, in denen auf die Psychopathologie und Vorgeschichte der beschriebenen Triple-X-Fälle näher eingegangen wird. Auch bei diesen Arbeiten ist immerhin noch

zu bedenken, daß diese Anamnesen auf Grund der erwähnten Schwierigkeiten nicht immer vollständig oder befriedigend sein können.

ASAKA et al. beschreiben 2 Fälle mit anfangs normaler Entwicklung. Auffällig sei nur eine "Neigung zu Promiskuität" gewesen. Beide Frauen hatten deswegen zunehmend Konflikte mit Nachbarn und Hausbesitzern. Mit 32 bzw. 39 Jahren entwickelte sich eine zunehmende Aggressivität und Änderung zu psychopathologischer Persönlichkeit, wobei in einem Fall als akuter Anlaß ein Hirntrauma vorausgegangen war (3). In 2 weiteren Fällen konnte keine Anamnese erhoben werden.

DAY et al. (20) berichten über einen Fall mit der Diagnose "cultural familial mental retardation". Die Eltern dieses Mädchens starben sehr früh, die Mutter, als es ein Jahr alt war, der Vater beging Selbstmord als es fünf Jahre alt war. Zwei Schwestern zeigten exhibitionistisches Verhalten. Es wurde eingeliefert wegen "behavioral problems".

Ein 2. Fall war asphyktisch bei Geburt und hatte als Kleinkind Anfälle von Keuchhusten mit Zyanose bevor sich eine zunehmende retardierte Entwicklung bemerkbar machte.

Ein dritter Fall war zusätzlich ein Kretin.

Ein Fall bei HAMERTON et al. (35) hatte nach einem Verbrennungsunfall im Kleinkindesalter einen ersten generalisierten Krampfanfall, nachdem die Entwicklung bis dahin völlig normal verlaufen war.

HIENZ et al. (37) berichten über eine Frau, die mit den Jahren zunehmend argwöhnisch und menschenfeindlich wurde und schließlich Wahnideen äußerte.

Im zweiten Fall konnte keine Vorgeschichte erfragt werden.

Über die Vorgeschichte der Krankheiten aller 3 Fälle bei MONEY et al. (59) wird nichts berichtet. Eine Frau jedoch wuchs in einer Familie auf, in der eine schizophrene Mutter, ein paranoider Onkel und ein alkoholsüchtiger Verwandter zusammenlebten. Sie sollen häufig von der Polizei Besuch gehabt haben.

Von 6 Fällen, die OLANDERS (61) beschreibt, galt lediglich ein Fall schon auf der Schule als geistig zurückgeblieben. Alle anderen absolvierten die Schule mit unterschiedlichem Erfolg, jedoch besuchten zwei Mädchen sogar eine höhere Schule. Das Alter bei Ausbruch ihrer Krankheiten wird mit 57, bzw. 41, bzw. 36, bzw. 30, bzw. 24 Jahren angegeben. In 2 Fällen wird über unmittelbar vorhergehende Ereignisse berichtet. Fall Nr. 3, eine Kinderschwester entwickelte Wahnideen nach einem unspezifischen pulmonalen Infekt. Fall Nr. 5 wurde auffällig nach einer Operation wegen Ovarialzysten, nachdem eine Depression wegen einer unerwünschten Schwangerschaft vorausgegangen war.

Von 4 Fällen, die PFEIFFER et al. in einer Sonderschule fanden, hatte ein Mädchen mit 85 nach HAWI einen normalen IQ. Ein Fall entwickelte sich bis Schulbeginn unauffällig. Ein drittes Mädchen soll nur anfangs in der statomotorischen Entwicklung etwas verzögert gewesen sein. Fall Nr. 4, das Mädchen wuchs bis zum Alter von 9 Monaten im Heim auf, hatte im Alter von 4 Jahren nach einem Keuchhusteninfekt seinen ersten Krampfanfall, nachdem die Kleinkinderentwicklung bis dahin normal verlaufen war.

Zwei weitere Fälle sollen als Baby respiratorische Affektkrämpfe gehabt haben. Bei einem Mädchen war außerdem kurz nach der Geburt eine Pylorusstenose festgestellt worden.

RIDLER et al. berichten von einem Mädchen, das durch eine Zangengeburt zur Welt kam, außerdem wurde mit 14 Monaten Rachitis vermutet. Die Entwicklung war von Beginn an verzögert. Ein weiteres Mädchen war mit 17 Jahren eingeliefert worden, Vorgeschichte nicht bekannt (66).

Ein Mädchen bei LEJEUNE et al. (49) hatte im Alter von 11 Monaten eine Toxikose, außerdem asthmatische Krisen im Alter von 2 und 2 1/2 Jahren. Die verzögerte Entwicklung wurde erst durch schulische Schwierigkeiten offenbar.

LEVEQUE et al. (50) beschreiben ein Mädchen, das ein "blue baby" war und deshalb wiederbelebt werden mußte. Bei diesem Mädchen wurde schon im 7. Lebensmonat eine geistige Unterentwicklung bemerkt.

WORLING (83) berichtet ausführlich über einen Fall, bei dem "aus reiner Ahnung" wegen häufiger Fehlgeburten der Mutter und zwergenhafter Gestalt der Geschwister eine zellkernmorphologische Mundschleimhautuntersuchung vorgenommen wurde. Es wird über lebenslange Schwierigkeiten in den persönlichen Beziehungen berichtet, und zwar zu allen Personen ihrer Umgebung. Nach 2 Scheidungen wurde sie erstmals auffällig, weil sie fortlaufend Wahnideen produzierte, die sich ausschließlich um ihre beiden früheren Ehemänner drehten (IQ 81).

DICAGNO et al. (24) erwähnen folgenden Fall einer Polysomie XXXX: Bis zum 2. Lebensjahr völlig nor-

male Entwicklung. Dann kam es nach einem Darminfekt zu zunehmenden Schlafstörungen, Einnässen und Wutanfällen.

In anderen Arbeiten wird lediglich das Alter der Patientin bei der Einlieferung in eine Nervenheilanstalt angegeben:

Bei ANDERSON et al. (2) waren die Mädchen 6, 9, 11 und 27 Jahre alt bei ihrer Einlieferung. Bei JOHNSTON et al. (43) betrug das Alter der Mädchen 11, 14 und 15 Jahre. BREG et al. (9) geben das Alter eines Falles mit 20 und RAPHAEL et al. (63) einen Fall mit 36 Jahren bei Einlieferung an.

Aus dieser Übersicht geht hervor, daß lediglich die Fälle von Anfang an in ihrer Entwicklung verzögert waren, bei denen auch schon früh Komplikationen und Krankheiten vorausgegangen waren (in 4 Fällen Anfälle von Atemnot, ein Mädchen kam cyanotisch zur Welt). Eine Ausnahme bildet der Fall von SANDBERG et al. (69): das Mädchen hatte deutliche mongoloide Züge und hatte, ohne daß über Krankheiten oder komplizierende Ereignisse berichtet werden kann, von Geburt an eine verzögerte Entwicklung. Das Alter der übrigen Fälle ist verschieden bei Ausbruch der psychopathologischen Fehlentwicklung, aber auch hier ist bemerkenswert, daß meistens über unmittelbar vorausgehende Ereignisse berichtet werden kann. Während es in der Kindheit vorwiegend Krankheiten sind, wird in späterem Alter auch von psychischen Belastungen gesprochen.

Insgesamt kann über die Bedingungen, unter denen das Risiko zu geistigen und psychopathologischen Fehlentwicklungen für Triple-X-Frauen wächst,

zwar keine konkrete Aussage gemacht werden. Aber einiges deutet daraufhin, daß auch Umweltfaktoren nach der Geburt eine Rolle spielen. Dabei könnten das soziale Milieu, die Pubertät und später vielleicht die Umstellung auf ein Erwachsenenleben von Bedeutung sein. Ein weiterer Hinweis dafür ist der Fall von DICAGNO et al. (24). Bei diesem konnte nach individueller Behandlung mit entsprechender psychopädagogischer Therapie eine Besserung und ein Stop der Fehlentwicklung erzielt werden.

Eine eindeutige Klärung dieser Fragen kann jedoch wahrscheinlich nur eine katamnestische Beobachtung der Entwicklung einer größeren Population von neugeborenen Mädchen mit Triple-X-Syndrom bis zur Pubertät und darüberhinaus bringen.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 500 Wöchnerinnen einer Frauenklinik und 512 weiblichen Patienten zweier psychiatrischer Anstalten wurden Bestimmungen des Sexchromatins im Epithel der Mundschleimhaut durchgeführt.

Neben der Beschreibung eines durch Karyotypisierung bestätigten Falles von Tripel-X bei einer der Wöchnerinnen wurden die bisher beschriebenen Fälle mit Tripel-X-Konstellation zusammengestellt und diskutiert.

Im Gegensatz zu anderen X-chromosomalen Anomalien läßt sich für den Tripel-X-Status keine einheitliche klinische Symptomatik ablesen.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Die verwendete Literatur wurde folgendermaßen geordnet:

Unter den Ziffern 1 - 84 sind die Autoren, die über eigene untersuchte Fälle von Trisomie-X berichten, alphabetisch aufgeführt.

Ab Ziffer 85 ist - wiederum in alphabetischer Reihenfolge - die übrige verwendete Literatur aufgeführt.

- (1) ANDERSON, I.F., E.A. GOELLER, C. WALLÁCE:
"Sex Chromosome Abnormalities in a Population of 1662 Mental Defectives."
South Afr. Med. J. 38, 346 (1964)
- (2) ANDERSON, I.F.:
"The Triplo-X Syndrom: Clinical and Cytologic Features"
South Afr. Med. J. 39, 841 (1965)
- (3) ASAKA, A., T. TSUBOI, E. INOUE, Y. NAGUMO, S. HAMADA and K. OKADA:
"Schizophrenic Psychosis in Triplo-X Females"
Folia Psychiat. Neurol. Jap. 21/4, 271-281 (1967)
- (4) BAIKIE, A.G., O.M. GARSON, S.M. WESTE:
"Numerical Abnormalities of the X-Chromosome"
Lancet 1, 398 (1966)
- (5) BARR, M.L., F.R. SERGOVICH, D.H. CARR and E.L. SHAVER:
"The Triplo-XF Female: An Appraisal on a Study of 12 Cases and a Review of the Literature"
Can. Med. Ass. J. 101/5, 247-258 (1969)

(6) BERGMANN, E.:

"Die Häufigkeit des Abweichens vom normalen Geschlechtschromatin und eine Familienuntersuchung bei Triplo-X"

Helv. Med. Acta, 29, 420 (1962)

(7) BERGMANN, E.:

"Manifestation Familiale du karyotype Triplo-X
Communication Préliminaire"

J. Genet. hum., 10, 370 (1964)

(8) K. S. KRYAZEV, A. I. KRYAZEV, A. M. K. KRYAZEV,
S. I. KRYAZEV, A. I. KRYAZEV, A. A. KRYAZEV,
S. I. KRYAZEV:

"Napulyatounno-geografitscheskoe isneschenie
chromosomix bolesnei tselovypela"

Genetika (Moscow) No 5, 57 (1967)

(9) BERG, M. R., J. G. CORNWELL and O. J. MILLER:

"The Association of the Triplo-X Syndrom and
Mongolism in Two Families"

Am. J. of Dis. of Child, 104, 534 (1962)

(10) BERG, M. R., E. F. CASTILLA, O. J. MILLER and J. G. CORNWELL:

"Sex Chromatin and Chromosome Studies in
1,562 Institutionalized Mental Defectives"

J. Pediat, 65, 758 (1965)

(11) FROM, J., M. G. FITZGERALD and A. S. SPERS:

"A female child with five X chromosomes"

J. Pediat, 70, 105 (1966)

(12) CARR, P. H., M. L. SARR and F. R. FURMANFF:

"An XXXX Sex Chromosome Complex in Two Mentally
Defective Females"

Can. Med. Ass. J. 84, 131 (1961)

- (13) CASEY, M.D., L.J. SCOLL, D.R.K. STREPT and C.E. BLANK:
"Sex Chromosome Abnormalities in Two State
Hospital for Patient requiring Special Security"
Nature (London) 206, 641 (1965)
- (14) CASEY, M.D., D.R.K. STREPT, L.J. SCOLL and C.E. BLANK:
"Patients with sex chromatin abnormality in two
state hospitals"
Ann. Hum. Genet., London, 32, 53-62 (1968)
- (15) CLOER, H.G.:
"Two Apparently Normal Triple-X Females"
Lancet 2, 1353 (1967)
- (16) COURT BROWN, W.M., P.A. JACOBS, M. BRUNTON:
"Chromosome Studies on Randomly Chosen Men
and Women"
Med. Res. Comm. Spec. Rep. Ser. No 502, 1 (1964)
- (17) COURT BROWN, W.M., D.G. HAZENBEN, P.A. JACOBS,
N. MACLEAN and D.J. MANTON:
"Abnormalities of the Sex Chromosome Complement
in Man"
Med. Res. Comm. Spec. Rep. Ser. No 502, 1 (1964)
- (18) DELLAPICCOLA, B. and G.F. PIOTROCHI:
"Alterazioni karyotipiche in un caso di rara
aberrazione cromosomica"
Radiol. Med. (Torino) 34/2, 737-750 (1968)
- (19) LAFONT, O. and E. GUNDEL:
"Triple-X-female: Gonosomale Trisomie mit
fakultativer geistiger und sexueller Minderent-
wicklung"
Munch. Med. Wochr. 106/16, 1006-1011 (1963)
- (20) LAYNE, T.B.:
"Blood Smear Survey for Sex Chromatin"
Brit. Med. J. 1, 1541 (1963)

- (20) DAY, R.W., W. LARSON and S.W. WRIGHT:
"Clinical and cytogenetic studies on a group
of females with XXX sex chromosome complements"
J. Pediat. 64, 24 (1964)
- (21) DAY, R.W., S.W. WRIGHT, A. KOONS and M. QUIGLEY:
"XXX 21-Trisomy and Retinoblastoma"
Lancet 2, 154 (1963)
- (22) De CARLI, L., F. NUZZO, B. CHIARELLI and E. POLI:
"Trisomic condition of a large chromosome in
a woman with mongoloid traits"
Lancet 2, 130 (1960)
- (23) DIAMANT, J.:
"Trisomia 18"
Arch. Pediat. Urug. 38/4, 237-241 (1967)
- (24) DI CAGNO, L. and P. FRANCESCHINI:
"Feeble-mindedness and XXXXK Karyotype"
J. Ment. Def. Res. 12, 226 (1968)
- (25) FORTEZA, G., F. BONILA, R. BAGUENA, S. MONMENEU,
M. GALBIS, A. J. y V. ZARAGOZA:
"Amenorrea primaria con mosaico XX/XXX"
Rev. Esp. Obstet. Ginec. 23, 179 (1964)
- (26) FORTUNY, A., J. E. MEDINA, J. Y. AHN, W. J. JAFFURS
and C. B. JACOBSEN:
"Cytogenetic Studies in Patients with
Developmental Sexual Deficiencies"
Med. Ann. D.C. 36/8, 446-454 (1967)
- (27) FRASER, J. H., J. CAMPBELL, R. C. MACGILLIVRAY,
E. BOYD and B. LENNOX:
"The XXX Syndrome Frequency Among Mental
Defectives and Fertility"
Lancet 2, 626 (1960)

- (28) FUJITA, H. and K. YAMAMOTO:

Acta Paediat. Jap. 71, 134 (1967)

- (29) GAUTIER, M. und J. NOUAÏLLE:

"Etude systématique du corpuscule de BARR chez
500 nourrissons atteints de cardiopathie con-
génitale sévère"

Arch. Franc. Pédiat.: 24, 109 (1967)

- (30) GAUTIER, M.:

"Chromosomes in Congenital Heart-Disease"

Lancet 2, 641 (1966)

- (31) GILGENKRANTZ, S., J. M. GILGENKRANTZ, J. P. FAUCHIER
und M. PIERSON:

"Un cas de syndrome triplo X avec malformation
multiples"

Ann. Genet. (Paris) 9, 123 (1966)

- (32) GROUCHY de J., M. LAMY, H. YANEVA, Y. SALOMON;
A. NETTER:

"Further Abnormalities of the X Chromosome
in Primary Amenorrhoea or in severe Oligo-
menorrhoea"

Lancet 2, 777 (1961)

- (33) GROUCHY de J., H. E. BRISSAUD, J. M. RICHARDET,
G. REPESSE, R. SANGER, R. RACE, D. SALOMON et
Ch. SALOMON:

"Syndrome 48,XXXX chez un enfant de six ans
Transmission anormale du Groupe Xg"

Ann. Genet. (Paris) 11, 120 (1968)

- (34) HAAS, L. and F. J. W. LEWIS:

"Double trisomie: Trisomy 17-18 with triple X
in a female infant"

J. Pediat. 69, 660 (1966)

- (35) HAMERTON, J.L., G.M.JAGIELLO and B.H.KIRMAN:
"Sex-Chromosome Abnormalities in a Population
of Mentally Defective Children"
Brit. Med. J. 1, 220 (1962)
- (36) HARMS, S.:
"Anomalien der Geschlechtschromosomenzahl (XXX -
und XO-Zustand) bei Hamburger Hilfsschülerinnen"
Pädiat. Pädoll 3, 34 (1967)
- (37) HIENZ, H.A., C.M.MICHAEL, F.W.SCHULZ und K.WALTER:
"Zur Trisomie des X - Chromosoms"
Klin. Wschr. 41, 996 (1963)
- (38) HIKITA, M.:
"Studies on Sex Chromatin"
Jap. J. Urol. 57, 651 (1966)
- (39) IZAKOVIC, V.:
"Trizomia X (Karyotyp 47,XXX)"
Lek. Obzor (CSSR) 17, 647 - 656 (1968)
- (40) IZAKOVIC, V.:
"Mozaiky s Liniou X-Trizomických Buniek
(XX/XXX, XO/XXX, XO/XX/XXX)"
Lek. Obzor 17, 659 - 672 (1968)
- (41) JACOBS, P.A., A.G.BAIKIE, W.M.COURT BROWN,
T.N.MACGREGOR, N.MACLEAN, D.G.HARNDEN:
"Evidence for the Existence of the Human
"Super Female" "
Lancet 2, 423 (1959)
- (42) JACOBS, P.A., D.G.HARNDEN, W.M.COURT BROWN, J.GOLD-
STEIN, H.G.CLOSE, T.N.MACGRAGOR; N.MACLEAN,
and J.A.STRONG:
"Abnormalities Involving the X Chromosome in
Women"
Lancet 1, 1213 (1960)

- (43) JOHNSTON, A.W., M.A. FERGUSON-SMITH, S.D. HANDMAKER:
"The Triple-X Syndrome: Clinical, Pathological
and Chromosomal Studies in Three Mentally
Retarded Cases"
Brit. Med. J. 2, 1046 (1961)
- (44) KAPLAN, A.R.:
"Sex chromatin variations in institutionalized
females"
Recent Advances Biol. Psychiat., 9, 21-27 (1967)
- (45) KAPLAN, A.R., J.E. COTTON:
"Chromosomal Abnormalities in Female
Schizophrenics"
J. Nerv. Ment. Disease 147, 402 (1968)
- (46) KESAREE, N. and P.V. WOOLEY:
"A phenotypic female with 49 chromosomes,
presumably XXXXX"
- (47) KOHN, G., J.S. WINTER and W.J. MELLMAN:
"Trisomy X in three children"
J. Pediat. 72, 248 (1968)
- (48) LASZLO, J. and G. GYORY:
"Mit Hypoplasia mammae einhergehende Chromoso-
menaberrationen"
Zbl. Gynäk. 89/41, 1499 - 1506 (1967)
- (49) LEJEUNE, J. et D. ABONYI:
"Syndrome 48,XXXX chez une Fille de Quatorze
Ans"
Ann. Genet. (Paris) 11, 117 (1968)
- (50) LEVEQUE, B. et P. GUERINEAU:
"Le Syndrome de Triplo X"
Ann. Pediat. (Paris) 730, 2623 (1965)

- (51) LINQUETTE, M., J.P. GASNAULT, J. DUPONT-LECOMPTE
et M.J. LEFEBVRE:
"Un cas d'aplasie utero-vaginale avec poly-
kystose renale et mosaïque XX/XXX"
Bull. Fed. Gynec. Obstet. Franc. 20, 26 (1968)
- (52) MACLEAN, N., D.G. HARNDEN and W.M. COURT BROWN:
"Abnormalities of Sex Chromosome Constitution in
Newborn Babies"
Lancet, 2, 406 (1961)
- (53) MACLEAN, N., J.M. MITCHELL, D.G. HARNDEN, J. WILLIAMS,
P.A. JACOBS, K.A. BUCKTON, A.G. BAIKIE, W.M. COURT BROWN,
J.A. McBRIDE, J.A. STRONG, H.G. CLOSE and D.C. JONES:
"A Survey of Sex-Chromosome Abnormalities
Among 4514 Mental Defectives"
Lancet 1, 293 (1962)
- (54) MACLEAN, N., D.G. HARNDEN, W.M. COURT BROWN, J. BOND
and D.J. MANTLE:
"Sex-Chromosome Abnormalities in Newborn Babies"
Lancet 1, 286 (1964)
- (55) MACLEAN, N., W.M. COURT BROWN, P.A. JACOBS, D.J. MANTLE
and J.A. STRONG:
"A Survey of Sex Chromatin Abnormalities in
Mental Hospitals"
J. Med. Genet. 5, 165-172 (1968)
- (56) MALVAUX, P. H. van den BERGHE et M. de VISSCHER:
"Caryotype 47 XXX chez une jeune fille de
22 ans phénotypiquement normale"
Ann. Endocr. (Paris) 28, 146 (1967)
- (57) MARDEN, P.M., D.W. SMITH and M.J. Mc DONALD:
"Congenital anomalies in the newborn infant,
including minor variations"
J. Pediat. 64, 357 (1964)

- (58) MIKAMO, K.:
"Sex Chromosomal Anomalies in Newborn Infants"
Obstet. Gynec. 32, 668 (1968)
- (59) MONEY, J. and S.R. HIRSCH:
"Chromosome Anomalies, Mental Deficiency,
and Schizophrenia"
Arch. Gen. Psychiat. 8, 242 (1963)
- (60) NIELSON, J.:
"Prevalence of Sex-Chromatin Abnormalities Among
Female Patients in a Mental Hospital"
Acta Psychiat. Scand. 44, 124 (1968)
- (61) OLANDERS, S.:
"Double BARR Bodies in Women in Mental Hospitals"
Brit. J. Psychiat. 113, 1097 (1967)
- (62) PFEIFFER, R.A., D. PALM and J. JOCHMUS:
"Das Erscheinungsbild der Trisomie des X-Chromo-
soms bei Jugendlichen (Triple-X-Syndrom)"
Mschr. Kinderheilk. 115, 9 (1967)
- (63) RAPHAEL, T. and M.W. SHAW:
"Chromosome Studies in Schizophrenia"
JAMA 183, 1022 (1963)
- (64) RICCI, N. and L. BORGATTI:
"XXX 18-Trisomy"
Lancet 2, 1276 (1963)
- (65) RICCI, N., B. DALLAPICCOLA, B. VENTIMIGLIA,
L. TIEPOLO and M. FRACCARO:
"48,XXXX/49,XXXXX mosaic: asynchronies among
the late-replicating X chromosomes"
Cytogenetics 7, 249 (1968)

- (66) RIDLER, M.A., A. SHAPIRO and W.R. McKIBBEN:
"Sex Chromatin Abnormalities in Female Sub-
normal Patients"
Brit. J. Psychiat. 109, 390 (1963)
- (67) ROSENKRANZ, W.:
"Klinefelter-Syndrom bei Kindern von Frauen
mit Geschlechtschromosomen-Anomalien"
Helv. paediat. Acta 20, 359 (1965)
- (68) ROSENKRANZ, W.:
"Familial Mosaicism Attributable to a New Gene"
Lancet 1, 963 (1965)
- (69) SANDBERG, A.A., L.H. CROSSWHITE and E. GORDY:
"Trisomy of a Large Chromosome"
JAMA 174, 221 (1960)
- (70) SCHULZ, F.W. und H.A. HIENZ:
"Zur Häufigkeit gonosomaler Chromosomenaberra-
tionen beim Menschen"
Die Med. Welt 39, 2105 (1969)
- (71) SONNENSCHNIG, C., C.B. LOZZIO de, M. y Marchese
VALENCIA, J.I.:
"Mosaico XX/XXX"
La Prensa Med. Argentina 21, 1325 (1963)
- (72) STEWART, J.S.S. and A.R. SANDERSON:
"Fertility and oligophrenia in an apparent
Triplo-X-Female"
Lancet 2, 21 (1960)
- (73) STEWART, A.L., A.J. KEAY, P.A. JACOBS and M.M. MELVILLE:
"A chromosome survey of unselected live-born
children with congenital abnormalities"
J. Pediat. 74, 449 (1969)

- (74) SuzUKI,M., M.OKADA, H.OHARAZAWA, T.SASAKI and S.TANAKA:
"Chromosomal Approach of Children in Mental Retardation Institutes"
Acta Med. Biol. (Niigata) 15, 141 (1967)
- (75) TAKEI,H., A.ASAKA, S.TAKEMURA, E.INOUE:
"Sex Chromosomes of Japanese Epileptics"
Lancet 1, 478 (1968)
- (76) TAYLOR,A.I. and E.C.MOORES:
" A Sex Chromatin Survey of Newborn Children in Two London Hospitals"
J. Med. Genet. 4, 258 (1967).
- (77) TAYLOR,A.I. :
"Autosomal Trisomy Syndromes"
J. Med. Genet. 5, 227 (1968)
- (78) ZSUBOI,T., A.ASAKA, S.HAMADA and Y.NAGUMO:
"Frequency of Sex Chromosome Anomaly among Schizophrenic Patients"
Jap. J. Hum. Genet. 11, 39 (1966)
- (79) TZONEVA-MANEVA,M. and B.PETROV:
"Recherches Cytogenetiques Comparees a L'etat Normal et Pathologiques chez L'homme"
Folia Med. (Plovdiv) 6, 281 (1964)
- (80) UCHIDA,I.A., A.J.LEWIS, J.M.BOWMANN, H.C.WANG:
"A case of double trisomy: Trisomy No18 and triplo-X"
J. Pediat. 60, 498 (1962)
- (81) VAGUE,J., R.SIMONIN, J.NICOLINO, A.TEMIME-MORHANGE et H.ROUX:
"Dysgenesie gonadale a grande taille et caryotype 46/XX/47/XXX"
Ann. Endocr. (Paris) 25, 454 (1964)

(82) WILLIAMS, L.M.:

"Cytogenetic study of a 46,XX/47,XXX mother
and her 46,XY/47,XXY son"

J. Anat. 104, 399 (1969)

(83) WORLING, R.V.:

"Sex Chromosome Mosaicism Associated with a
Psychiatric Problem"

Cand. Psychiat. Ass. J. 13/5, 455 (1968)

(84) YANAGISAWA, S.:

"Cytogenetische Untersuchungen an geistig
behinderten Kindern"

Acta Paediat. Jap. 72, 130 (1968)

- (85) ALTER, M.:
"Is hyperploidy of sex chromosomes associated
with reduced total finger ridge count?"
Amer. J. Genet. 17, 473 - 475 (1965)
- (86) ANDERS, J.M., E.C. MOORES and R. EMANUEL:
"Chromosome Studies in 156 Patients with
Congenital Heart Disease"
Brit. Heart J. 27, 756 (1965)
- (87) ATKINS, L., P.D. TAFT and K.P. DALAL:
"Asynchronous DNA-Synthesis of sexchromatin
in human interphase nuclei"
J. Cell Biol. 15, 390 - 393 (1962)
- (88) BARR, M.L.:
"Cytological tests of sex"
Lancet 1, 47 (1956)
- (89) BARR, M.L. and E.G. BERTRAM:
"A morphological distinction between neurons of
the male and female, and the behaviour of the
nucleolar satellites during accelerated nucleo-
protein syntheses"
Nature 163, 676 (1949)
- (90) BARR M.L. and D.H. CARR:
"Sex Chromatin, Sex Chromosomes and Sex Anomalies"
Canad. Med. Ass. J. 83, 979 (1960)
- (91) BERGEMANN, E.:
"Geschlechtschromatinbestimmungen am Neuge-
borenen"
Schweiz. med. Wschr. 91, 292 (1961)
- (92) BOUE, J.G.:
"Avortements d'origine genetique"
Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. Obstet. 37/6,
439 (1967)

- (93) COURT-BROWN, W.M., P.A. JACOBS and M. BRUNTON:
"Chromosome studies on randomly chosen men
and women"
Lancet 2, 561 (1965)
- (94) COWIE, V., A. COPPEN and P. NORMAN:
"Nuclear Sex and Body-Build in Schizophrenia"
Brit. Med. J. 2, 431 (1960)
- (95) DAVIDSON, W.M. and D.R. SMITH:
"A morphological sex difference in the
polymorphonuclear neutrophile leukocytes"
Brit. Med. J. 2, 6 (1954)
- (96) EBERLE, P.:
"Geschlechtsdiagnostik an Körperzellen"
Landarzt 43/18, 863 (1967)
- (97) FULLER, R.W. and A.N. WEBER:
"Hypertelorism in association with chromatin
sex abnormalities in two siblings"
Am. J. Ment. Deficiency 66, 844 (1962)
- (98) JACOBS, P.A., D.G. HARNDEN, K.E. BUCKTON, W.M. COURT-BROWN,
M.J. KING, J.A. McBRIDE, T.N. Mac GREGOR and
N. MACLEAN:
"Cytogenetic studies in primary amenorrhoea"
Lancet 1, 1183 (1961)
- (99) JUDD, L.L. and W.W. BRANDKAMP:
"Chromosome analysis of adult schizophrenics"
Arch. Gen. Psychiatr. 16, 316 (1967)
- (100) KIDD, C., R.S. KNOX and D.J. MANTLE:
"A psychiatric investigation of Triple X
chromosome females"
Brit. J. Psychiatr. 109, 90 (1963)
- (101) KLINGER, H.P. and K.S. LUDWIG:
"A universal stain for the sex chromatin body"
Stain Tech. 32, 235 (1957)

- (102) LUBS, H.A. and T.H. RIDDLE:
"Karyotypes of consecutive newborn"
Presented at the Society for Pediatric
Research May 3-4 (1968)
- (103) LYON, M.F. :
"Sex chromatin and gene action in the
mammalian X-Chromosome"
Am. J. Hum. Gen. 14, 135 (1962)
- (104) McCULLOCH and W.S. HUNTER:
"A Search for Ocular Anomalies in Persons
with Abnormal Numbers of Sex Chromosomes"
Cand. Med. Ass. J. 86, 14 (1962)
- (105) MILLER, O.J. and D. WARBURTON:
"The control of sex chromatin"
Cytogenetics 7/1, 58 - 77 (1968)
- (106) MITTWOCH, U. :
"Barr bodies in relation to DNA values and
nuclear size in cultured human cells"
Cytogenetics 6, 38 (1967)
- (107) MITTWOCH, U. :
"Sex Chromosomes"
Academic Press, New York 1967
- (108) MOORE, K.L. and M.L. BARR:
"Morphology of the nerve cell nucleus in
mammals with special reference to the
sex chromatin"
J. Comp. Neurol. 98, 213 (1953)
- (109) MOORE, K.L. and M.L. BARR:
"Nuclear morphology, according to sex in
human tissues"
Acta anat. 21, 197 (1954)

- (110) MOORE, K.L. and M.L. BARR:
"Smears from the oral mucosa in the detection
of chromosomal sex"
Lancet 2, 57 (1955)
- (111) NAIK, S.H. and P.N. SHAH:
"Sex Chromatin Anomalies in Newborn Babies
in Indian"
Science 136, 1116 (1962)
- (112) OHNO, S. and S. MAKINO:
"The single X-nature of sex chromatin in man"
Lancet 1, 78 (1961)
- (113) PENROSE, L.:
"Discussion on implications of recent genetic
research in psychiatry"
Proc. Roy. Soc. Med. 54, 671 (1961)
- (114) PFEIFFER, R.A. in:
SCHWARZACHER H.G. und U. WOLF:
"Methoden in der medizinischen Cytogenetik"
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
1970
- (115) POLANI, P.E.:
"Sex Chromosome Aberrations in Relation to
Neuropsychiatry"
Proc. Roy. Soc. Med. 54, 672 (1961)
- (116) RACE, R.R.:
"Identification of the origin of the X chromo-
some (s) in sex chromosome aneuploidy"
Canad. J. Genet. Cytol. 7, 214 (1965)
- (117) SANDBERG, A.A., M.M. COHEN, A.A. RIMM and M.L. LEVIN:
"Aneuploidy and age in a population survey"
Am. J. Hum. Genet. 19, 633 (1967)

- (118) SANDERSON,A.R. and J.S.S.STEWART:
"Nuclear Sexing with Aceto-Orcein"
Brit. Med. J. 2, 1065 - 1067 (1961)
- (119) SASAKI,M.S., S.MAKINO and T.KAJII:
"Chromosomal Aberrations in Congenital Cardio-vascular Disorders of Man"
Proceed. of the Jap. Academy 39, 394 (1963)
- (120) SCHMID,W.:
"Sex Chromatin in Hair Roots"
Cytogenetics 6, 342 (1967)
- (121) SHETTY,K.T., N.L.SHARMA and K.M.WAHAL:
"Sex chromatin in prednisontreated children"
Brit. Med. J. 2, 84 (1966)
- (122) SMITH,D.W., P.M.MARDEN, M.J.McDONALD, M.SPECKHARD,
"Lower incidence of sex chromatin in buccal smears of newborn females"
J. Pediatrics 30, 707 (1962)
- (123) SUBRAY,N. and S.PRABHAKER:
"Sex Chromatin Anomalies in Newborn Babies"
Science 136, 1116 (1962)
- (124) SUTTER,L.A.:
"Über das Geschlechtschromatin des Mundhöhlen-epithels unter Berücksichtigung von Lebensalter und Menstruationszyklus"
Acta anat. 43, 204 (1960)
- (125) WALZER,S., G.BREAU and P.S.GERALD:
"A chromosome survey of 2400 normal newborn infants"
J. Pediat. 74, 438 (1969)

Herrn Prof. Dr. G.G. Wendt danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und den Arbeitsplatz.

Frau Gallwitz und Fräulein Garmann danke ich für freundliche Unterstützung bei der Durchführung des praktischen Teiles.

Herrn Dr. Cramer danke ich für tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung des praktischen Teils und freundlichen Rat bei der Auswertung und Abfassung des Textes, außerdem für die Übernahme des Correferates.

L e b e n s l a u f

Am 12. Februar 1942 wurde ich als Sohn des Arztes Dr.med.habil H. Schlüter und dessen Ehefrau Charlotte, geb. Oehlschlegel in Stuttgart geboren.

Nach vierjährigem Grundschulbesuch wurde ich Ostern 1952 in die Staatliche Oberschule für Jungen in Cuxhaven aufgenommen. Ostern 1961 machte ich am Johannes-Althusius-Gymnasium in Bad Berleburg mein Abitur.

Nach 1 1/2-jähriger Ableistung des Wehrdienstes bei der Bundesmarine und einem Semester Studium generale in Freiburg begann ich mein Medizinstudium im SS 1963 in Heidelberg. Im Frühjahr 1964 machte ich dort mein Vorphysikum und im Sommer 1965 mein Physikum.

Ich setzte das Studium in Marburg fort, ging zwischenzeitlich im SS 1966 nach Wien und kehrte zum Wintersemester nach Marburg zurück. Neben meinem Studium war ich besonders im Jahre 1968 am Pharmakologischen Institut mit einer wissenschaftlichen Dissertation beschäftigt, die jedoch nicht beendet wurde.

Anfang des Jahres 1970 legte ich in Marburg das medizinische Staatsexamen ab.

Im Frühjahr 1970 begann ich mit der vorliegenden Arbeit im Humangenetischen Institut in Marburg.

Nach zwischenzeitlichen Tätigkeiten in verschiedenen Kliniken als Medizinalassistent, erhielt ich im Frühjahr 1972 die Bestallungsurkunde als Arzt.

Im Sommer 1972 war ich als Assistent in einer Landpraxis tätig.

Meine akademischen Lehrer waren in Heidelberg
die Herren Professoren und Dozenten

Altmann, Duspiva, Ferner, Hoepke, Kantner, Kutscher,
Mayer, Reinbach, Schaefer, Schipperges, Seeger,
Trautwein.

In Wien hörte ich bei folgenden Professoren und
Dozenten

Antoine, Asperger, Chiari, Fellingner, Fuchsig, Hoff,
Hruby, Jesserer, Kuesko, Langner, Neuhold, Novotny,
Obiditsch-Mayer, Tappeiner.

In Marburg hatte ich folgende Professoren und
Dozenten als akademische Lehrer

Berndes, Beckmann, Bommer, Braun-Falco, Buchholz,
Clausen, Cleve, Dölle, du Mesnil de Rochemont,
Engel, Exner, Ganz, Gedigk, Hamm, Hildebrandt,
Herfarth, Ihm, Jacob, Knauff, Korb, Lang, Lindner,
Linneweh, Löhr, Mann, Martini, Marx, Neubauer,
Pots, Rodeck, Rohen, Salfeld, Schiff, Schirren,
Schleyer, Schlosser, Schmid, Schneider, Schrappe,
Schwaiger, Staib, Streicher, Straub, Würterle.

